

## Donatas Švitra, Ramunė Vilkytė

*Klaipėdos universitetas, Gamtos ir matematikos mokslų fakultetas*

H. Manto g. 84, LT-92294 Klaipėda

E. paštas: donatas@ik.ku.lt, vilkramune@gmail.com

**Santrauka.** Straipsnyje autoriai atliko tiesinę, netiesinę ir skaitinę analizę akispūdžio dinamikos matematinio modelio, kuriame vėlavimas priklauso nuo ieškomo sprendinio (t.y. akispūdžio). Tiesinė analizė atlikta  $D$ -suskaidymo metodo pagalba. Netiesinės analizės metu, remiantis bifurkacijų teorija, sukonstruotas stabilus periodinis sprendinys. Skaitinėje analizėje akispūdžio dinamika, gauta Rungės Kuto IV eilės metodu, palyginta su sprendiniais, gautais pagal artutines formules, ir eksperimentiniais duomenimis. Akispūdžio dinamika buvo modeliuojama naudojant programą „Model Maker“.

**Raktiniai žodžiai:** akispūdžio dinamikos matematinis modeliavimas, glaukoma.

## Įvadas

Glaukoma yra optinė neuropatija, sukelianti negrįžtamus pakitimus akyse. Akispūdis – svarbus rizikos veiksnys, lemiantis glaukomos atsiradimą. Daugumoje glaukomos formų regėjimo prastėjimas yra susijęs su padidėjusiu akispūdžiu (IOP), dėl kurio yra sužalojamas regos nervas ir tinklainės ganglinės ląstelės. Akies skysčio sekrecijos ir nutekėjimo reguliavimas yra fiziologiškai svarbūs procesai, palaikantys IOP normos ribose. Šis sudėtingas mechanizmas reguliuoja vandeninio skysčio cirkuliaciją, todėl yra svarbus glaukomos valdymui. Dvi pagrindinės struktūros, susijusios su akies skysčio dinamika – krūplynas ir trabekulinio tinklo darbas (TM). Mechanizmai, dalyvaujantys vandens skysčio formavime – difuzija, ultrafiltracija ir aktyvi sekrecija. Pirmieji du procesai yra pasyvūs ir nesukelia aktyvaus ląstelių dalyvavimo skysčio gamyboje. 80–90% viso skysčio, esančio akių kameroje, yra pagaminama aktyvios sekrecijos metu. Akies skystis yra gaminamas krūplyno epitelyje ir nuteka iš užpakalinės kameros per vyzdį į priekinę kamerą. Krūplyne skysčio gamybos greitis priklauso nuo IOP dydžio ir akies retrobulbarinės hemodinamikos. Akies skysčio gamybos ir nutekėjimo greitis normaliu atveju yra 3.0  $\mu\text{l}/\text{min}$  ryte, 2.4  $\mu\text{l}/\text{min}$  po pietų ir 1.5  $\mu\text{l}/\text{min}$  naktį [3].

Intraokulinis skystis palieka akis inertiškai tekėdamas dviem keliais: trabekuliniu tinklu ir uveoskleriniu keliu. 75% skysčio nuteka trabekuliniu tinklu, o likę 25% skysčio nuteka uveoskleriniu nutekėjimo keliu.

Skysčio nutekėjimas per uveosklerinį nutekėjimo kelią nepriklauso nuo akispūdžio, o nutekėjimas trabekuliniu keliu tiesiogiai priklauso nuo akispūdžio. Skysčio nutekėjimas uveoskleriniu keliu su amžiumi mažėja [3].

Kai sutrinka vandens nutekėjimas įprastu keliu, kyla IOP ir žmogus suserga atviro kampo glaukoma. Palaipsniui progresuojant glaukomai didėja Šlemo kanalo ląstelių ir trabekulinio sluoksnio deformacija, todėl kyla IOP, o tai sukelia didėjantį skysčių nutekėjimo rezistentiškumą [3].

Jei akispūdis nukrenta žemiau nei 5 mmHg, tada išsivysto hipotonija, nes sutrinka pusiausvyra tarp skysčio gamybos ir nutekėjimo [1].

Pagal akispūdzio dydį glaukoma skirstoma į padidėjusio, normalaus ir žemo akispūdzio glaukomas. Arterinė hipertenzija, kraujotakos sutrikimai ir cukrinis diabetas yra pagrindiniai rizikos veiksniai padidėjusio, normalaus ir žemo akispūdzio glaukomos atsiradimui. Glaukoma yra būdinga išemija, sutrikęs aksomų transportas ir laisvųjų radikalų formavimasis, kuris sukelia tinklainės ganglioninių ląstelių apoptozę [4].

Akispūdis svyruoja tam tikru paros ritmu, dažniausiai didžiausias akispūdis būna naktį (3–5 val.), mažiausias po pietų (15–17 val.). Sveikiems žmonėms akispūdis svyruoja 10–21 mmHg. Akispūdzio dydį parodo tonometrijos rodikliai. Naudojant Maklakovo tonometrą, IOP vertinamas taip: normalus IOP – ne daugiau kaip 27 mmHg, saikingai padidėjęs IOP – 28–32 mmHg, o akispūdis, didesnis negu 33 mmHg, laikomas aukštu [1].

Glaukoma nesergančio žmogaus vidutinis akispūdis yra  $15.5 \pm 2.6$  mmHg [3].

Šiuo metu naudojama farmakologinė gydymo terapija didina skysčio nutekėjimą ir slopina vandeninio skysčio gamybą taip sumažindama akispūdį [3].

Glaukomos gydymui ir kontroliavimui labai svarbus yra mokslininkų akispūdzio modeliavimas, nes tai leidžia geriau suprasti jo dinamiką ir padeda valdyti glaukominius procesus.

Remiantis aukščiau pateiktoje literatūroje nagrinėtais akispūdzio ir glaukomos veikimo mechanizmais buvo sudarytas matematinis modelis, kurį šiame straipsnyje nagrinėsime.

## 1 Matematinis modelis

Ištirsime akispūdzio dinamikos matematinį modelį (1), kuriame vėlavimas priklauso nuo ieškomo sprendinio, t. y. akispūdzio. Mūsų tiriamą modelį galima išreikšti tokia diferencialine lygtimi

$$\dot{A} = rA(t - \Delta) \left( 1 - \frac{A(t - \Delta)}{A_*} \right), \quad (1)$$

kur

$$\Delta = \Delta(A) \quad \text{ir} \quad \Delta(A) = h \exp \left( a \left( 1 - \frac{A}{A_*} \right) \right). \quad (2)$$

Modelyje  $A(t)$  – akispūdzio dydis laiko momentu  $t$ ,  $r$  – tiesinis akispūdzio augimo greitis,  $h$  – nepastovus vėlavimas tarp akies skysčio gamybos ir nutekėjimo,  $A_*$  – vidutinė akispūdzio reikšmė, parametras  $a \in [0; 1]$ .

## 2 Tiesinė analizė

Lygtis (1) turi dvi pusiausvyros būsenas:

$$A(t) \equiv 0, \quad A(t) \equiv A_*. \quad (3)$$

Gavome, kad nulinė pusiausvyros būseną  $A(t) \equiv 0$  nestabili, kadangi  $t \rightarrow +\infty$ , sprendinys  $A(t) \rightarrow +\infty$ . O  $A(t) \equiv A_*$  pusiausvyros būsenos stabilumą tirsime padarę tokį kintamųjų pakeitimą

$$A(t) = A_* \left[ 1 + x \left[ \frac{t}{h} \right] \right]. \quad (4)$$

Tada (1) pakeičiame tokia diferencialine lygtimi

$$\dot{x} + rhx[t - \exp(-ax)]\{1 + x[t - \exp(-ax)]\} = 0. \quad (5)$$

Lygties (5) tiesinės dalies charakteringasis kvazipolinomas bus toks

$$\lambda + rh \exp(-\lambda) = 0. \quad (6)$$

Kvazipolinomo (6) šaknų išsidėstymo kompleksinėje plokštumoje tiesinė analizė atlikta darbe [2].

Toliau tirsime, kaip kinta kvazipolinomo (6) šaknys pereinant per tašką  $r = \pi/2h$  iš intervalo  $(0; \pi/2h)$  į intervalą  $(\pi/2h; 5\pi/2h)$ . Apskaičiavus realios dalies diferencialą  $d\tau$   $D$ -suskaidymo sienos perėjimo taške ir pagal jo ženklą sprendžiame apie lygties šaknų su teigiama realia dalimi skaičiaus padidėjimą ar sumažėjimą pereinant iš srities  $D_0$  į sritį  $D_2$ .

Skaičiuojame (6) kvazipolinomo pilną diferencialą

$$\frac{\partial P}{\partial \lambda} d\lambda + \frac{\partial P}{\partial r} dr = 0. \quad (7)$$

Pertvarkę lygtį (7) gauname

$$d\tau = -\operatorname{Re} \frac{P'_r dr}{p'_\lambda}. \quad (8)$$

Tuomet, kai  $\lambda = i\sigma$ ,

$$d\tau = -\operatorname{Re} \frac{he^{-i\sigma} dr}{1 - rhe^{-i\sigma}}. \quad (9)$$

Glaukoma nesergančio žmogaus atveju, kai  $h = 6$ ,  $r = 0.27$ ,  $\sigma = 0.262$ , gavome, kad  $d\tau = 7.93$ . Atviro kampo glaukomos su padidėjusiu akispūdžiu atveju, kai  $h = 5.7$ ,  $r = 0.27$ ,  $\sigma = 0.289$ , gavome, kad  $d\tau = 7.18$ . Atviro kampo glaukomos su žemu akispūdžiu atveju, kai  $r = 0.26$ ,  $h = 6.15$ ,  $\sigma = 0.255$ , gavome, kad  $d\tau = 8.396$ .

Kadangi (9) lygybėje visais trimis atvejais gauta, kad  $d\tau > 0$ , todėl atsiranda dvi šaknys su teigiama realia dalimi. Iš to seka, kad nustatėme šaknų su teigiama realia dalimi padidėjimą pereinant iš srities  $D_0$  į sritį  $D_2$ . Taigi intervale  $(\pi/2h; 5\pi/2h)$  kvazipolinomas (6) turi dvi šaknis su teigiama realia dalimi, todėl šiame intervale gali atsirasti lygties (1) stabilus periodinis sprendinys [6].

### 3 Netiesinė analizė

Šiame skyriuje, remdamiesi bifurkacijų teorijų diferencialinėms lygtims su vėlavimu [6], sukonstruosime modelio (1) stabilų periodinį sprendinį.

Pažymėję  $rh = \pi/2 + \varepsilon$ , gauname charakteringąjį kvazipolinomą

$$P(\lambda, \varepsilon) = \lambda + \left[ \frac{\pi}{2h} + \varepsilon \right] e^{-\lambda}, \quad (10)$$

o  $\lambda(\varepsilon) = \tau(\varepsilon) \pm i\sigma(\varepsilon)$ ,  $\tau(0) = 0$ ,  $\sigma(0) = \sigma_0 = \pi/2$ ,  $\varepsilon \ll 1$ .

Iš tapatybės  $P(\lambda; \varepsilon) = 0$  seka, kad

$$\tau'_0 = \frac{2\pi}{\pi^2 + 4}, \quad \sigma'_0 = \frac{4}{\pi^2 + 4}, \quad (11)$$

$$\tau'_0 = \tau'(\varepsilon), \quad \sigma'_0 = \sigma'(\varepsilon), \quad \varepsilon = 0 \text{ [6]}.$$

Remiantis aukščiau gautais rezultatais galime užrašyti teoremą.

**1 teorema.** *Jei  $rh = \pi/2 + \varepsilon$ ,  $0 < \varepsilon < 1$ ,  $0 \leq a < 1$ , tai diferencialinė lygtis (1) pusiausvyros būsenos  $A(t) \equiv A_*$  aplinkoje turės vienintelį stabilų periodinį sprendinį, kuris išreiškiamas formule*

$$A(t) \equiv A_* [1 + \xi \cos(\sigma_0 \tau) + \xi^2 x_2(\tau) + O(\xi^3)]. \quad (12)$$

Išraiškoje (12)  $\sigma_0 = \pi/2$ ,  $\xi$ ,  $\tau$  išreikšti formule (13), kur  $\tau$  – laiko pakeitimas, o  $x_2(\tau)$  apibrėžtas formule (15) [6].

$$\xi = \sqrt{\frac{\varepsilon}{b_2}}, \quad \tau = \frac{t}{h(1 + c_2 \xi^2)}, \quad (13)$$

kur  $b_2$  ir  $c_2$  apibrėžti taip

$$b_2 = \frac{11\pi - 4}{20} + a \frac{4\pi^2 - 11\pi}{40} + a^2 \frac{\pi^2 - 4\pi^2 - 12\pi}{64},$$

$$c_2 = \frac{2}{5\pi} + a \frac{11}{20} + a^2 \frac{\pi + 3}{8}, \quad (14)$$

$x_2(\tau)$  apibrėžtas

$$x_2(\tau) = -\frac{2 + \pi a}{4} + \frac{2 - \pi a}{10} \sin \pi \tau - \frac{2 - \pi a}{20} \cos \pi \tau. \quad (15)$$

Kai  $h = 6$ ,  $a = 0.3$ ,  $r = 0.27$ ,  $A_* = 17$ ,  $\varepsilon = 0.049$ ,  $\sigma_0 = 1.571$ , tai  $b_2 = 1.4998$ ,  $c_2 = 0.3614$ ,  $\zeta = 0.1811$ ,  $\tau = t/6.0711$ . Tuomet normalaus akispūdžio atveju diferencialinės lygties (1) stabilaus periodinio sprendinio artutinė išraiška yra

$$A(t) = 17(1 + 0.1811 \cos(0.2587t) + 0.0328(-0.7356 + 0.1057 \sin(0.5175t) - 0.0529 \cos(0.5175t))). \quad (16)$$

Kai  $h = 5.7$ ,  $a = 0.5$ ,  $r = 0.289$ ,  $A_* = 20.5$ ,  $\varepsilon = 0.0765$ ,  $\sigma_0 = 1.571$ , tai  $b_2 = 1.4090$ ,  $c_2 = 0.5942$ ,  $\zeta = 0.2330$ ,  $\tau = t/5.8839$ . Tuomet atviro kampo glaukomos atveju, kai yra padidėjęs akispūdis, diferencialinės lygties (1) stabilaus periodinio sprendinio artutinė išraiška yra

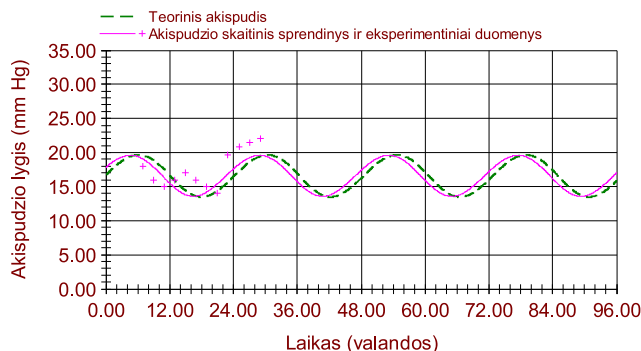
$$A(t) = 20.5(1 + 0.2330 \cos(0.2669t) + 0.0543(-0.8927 + 0.0429 \sin(0.5339t) - 0.0215 \cos(0.5339t))). \quad (17)$$

Kai  $h = 6.15$ ,  $a = 0.2$ ,  $r = 0.26$ ,  $A_* = 15.8$ ,  $\varepsilon = 0.0282$ ,  $\sigma_0 = 1.571$ , tai  $b_2 = 1.5236$ ,  $c_2 = 0.2680$ ,  $\zeta = 0.1360$ ,  $\tau = t/6.1805$ . Tuomet atviro kampo glaukomos atveju, kai yra žemas akispūdis, diferencialinės lygties (1) stabilaus periodinio sprendinio artutinė išraiška yra

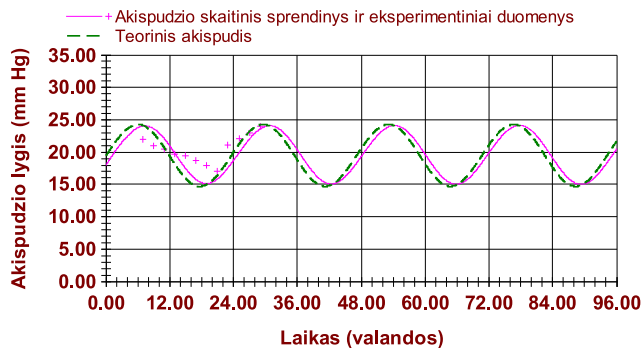
$$A(t) = 15.8(1 + 0.1360 \cos(0.2542t) + 0.0185(-0.6571 + 0.1372 \sin(0.5083t) - 0.0685 \cos(0.5083t))). \quad (18)$$

## 4 Modelio skaitinė analizė

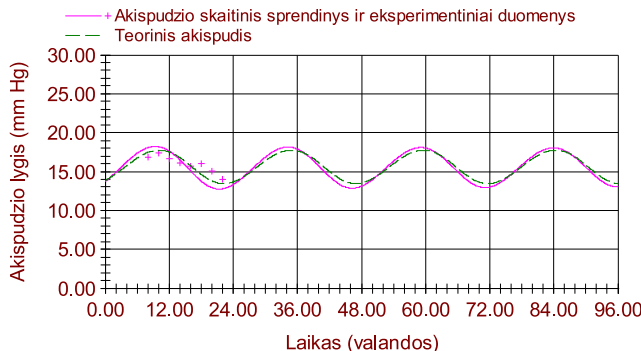
Pavaizduosime diferencialinės lygties (1), aprašančios normalų akispūdį sveiko žmogaus atveju, atviro kampo glaukomos su padidėjusiu akispūdžiu ir atviro kampo glaukomos su žemu akispūdžiu skaitinių sprendinių dinamikos palyginimą su eksperimentiniais duomenimis [4, 5] ir stabiliais periodiniais sprendiniais, gautais pagal artutines formules (16)–(18) (žr. 1–3 pav.).



1 pav. Normalaus akispūdžio dinamika sveiko žmogaus atveju.



2 pav. Padidėjusio akispūdžio dinamika atviro kampo glaukomos atveju.



3 pav. Žemo akispūdžio dinamika atviro kampo glaukomos atveju.

## 5 Išvados

Tiesinėje analizėje nustatytos sritys  $D_0$  ir  $D_2$ . Netiesinėje analizėje asimptotinių formulių pagalba sukonstruoti stabilūs periodiniai sprendiniai. Skaitinėje analizėje stabilūs periodiniai sprendiniai, gauti skaitiniais metodais, palyginti su eksperimentiniais duomenimis ir sprendiniais, gautais pagal artutines formules.

## Literatūra

- [1] G. Benetienė. Akių hipotonija. *Lietuvos oftalmologija*, 1:20–25, 2011.
- [2] R. Barzdžiukas, R. Eitkevičiūtė ir O. Švitra. Prekių kainos dinamikos modelis su kintamu vėlavimu. *Liet. mat. rink. LMD darbai*, 54, 2013 (priimtas spaudai).
- [3] M. Goel, R.K. Lee, R.G. Picciani and S.K. Bhattacharya. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophth. J.*, 4:52–59, 2010.
- [4] R. Hitchings, L. Langan and CL. De Vivero. Diurnal intraocular pressure variation in low-tension glaucoma. *Roy. Coll. Ophth.*, 8:521–523, 1994.
- [5] D.F. Kriuke, J.H. Liu, R.N. Weinreb and X. Zhan. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44(4):1586–1590, 2003.
- [6] D. Švitra. *Fiziologinių sistemų dinamika*. Mokslas, Vilnius, 1989 (rusų k.).

## SUMMARY

### D. Švitra, R. Vilkytė

#### *Mathematical model of the Intraocular pressure dynamic*

In this article the authors performed of the intraocular pressure dynamic mathematical model described one differential equation with delay depends on the search solution, i.e. the Intraocular pressure linear, nonlinear and numeric analyses. Linear analysis was performed D-segmentation method. In the nonlinear analysis was constructed a stable periodic solution application on the bifurcation theory. In the numeric analysis of the intraocular pressure dynamic obtained Runge–Kutta IV series method was compared with the experimental data. Dynamic of the intraocular pressure was calculated applying program “Model Maker”.

**Keywords:** mathematical modeling of the intraocular pressure, glaucoma.